

ВЛИЯНИЕ ЭРАДИКАЦИИ МИКРООРГАНИЗМА *HELICOBACTER PYLORI* НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ДЛИТЕЛЬНО ПРИНИМАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ДИКАРЕВА Е.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №1. – С. 30-38.

THE EFFECT OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION ON THE MORPHOLOGICAL STATE OF THE GASTRIC MUCOSA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WHO HAVE BEEN TAKING NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR A LONG TIME

DIKAREVA E.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(1):30-38.

Резюме.

Цель – провести проспективную оценку влияния эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) на слизистую оболочку (СО) желудка у пациентов с ревматоидным артритом (РА), которые длительное время используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Материал и методы. В исследование было включено 116 пациентов с РА и с хеликобактерной инфекцией, которые в течение длительного времени принимали НПВС. Методом рандомизации сформировано 2 группы: группа пациентов, которым проводили эрадикацию *H. pylori* (57 человек), и группа сравнения (59 обследованных), где эрадикационная терапия не выполнялась. Повторное обследование для выявления эндоскопических признаков гастропатии, индуцированной приемом НПВС (НПВС-гастропатии) после проведенного лечения, выполнено у 45 пациентов, получавших эрадикационную терапию, и у 16 обследованных из группы сравнения через 0,50 (0,25; 0,91) года.

Результаты. Частота успешной эрадикации *H. pylori* у пациентов с РА, длительно принимающих НПВС, составила 82,2%. У пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* установлено статистически значимое снижение в СО антрального отдела желудка показателей активности ($p<0,001$), воспаления ($p<0,001$) и атрофии ($p=0,017$), а в СО фундального отдела – показателей активности ($p<0,001$) и воспаления ($p<0,001$). В группе сравнения, где эрадикационная терапия не проводилась, не было выявлено статистически значимых различий по морфологическим показателям СО желудка.

Заключение. Успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*, проведенная на фоне длительного приема НПВС, у пациентов с РА, которые и в дальнейшем продолжали принимать эти лекарственные средства, сопровождалась положительной динамикой морфологических показателей СО желудка.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нестероидные противовоспалительные средства, эрадикация, *Helicobacter pylori*.

Abstract.

Objectives. To make a prospective evaluation of the effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication on the gastric mucosa (GM) in patients with rheumatoid arthritis (RA) who have been taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for a long time.

Material and methods. The study included 116 patients with RA and with *H. pylori* infection, who took NSAIDs for a long time. Two groups were formed by means of randomization: a group of patients who underwent *H. pylori* eradication (57 persons); and a comparison group (59 subjects), in which eradication therapy was not used. The follow-up examination to identify endoscopic signs of gastropathy induced the intake of NSAIDs (NSAID-gastropathy) after the provided treatment was conducted in 45 patients who received eradication therapy and in 16 patients from the comparison group in 0.50 (0,25; 0,91) a year.

Results. The frequency of successful *H. pylori* eradication in patients with RA who had been taking NSAIDs for a long time made up 82,2%. Patients with successful *H. pylori* eradication demonstrated a statistically significant decrease in the indices of activity ($p<0,001$), inflammation ($p<0,001$) and atrophy ($p=0,017$) in the GM of the antrum and that in the indices of activity ($p<0,001$) and inflammation ($p<0,001$) in the GM of the fundus of the stomach. In the comparison group, where eradication therapy hadn't been provided, no statistically significant differences in the morphological parameters of the gastric mucosa were revealed.

Conclusions. Successful eradication of the *H. pylori* microorganism in patients with RA, who had been taking NSAIDs for a long time and continued to take them in the future, was accompanied by a positive dynamics of the GM morphological parameters.

Key words: *rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, eradication, Helicobacter pylori.*

В настоящее время наиболее используемыми лекарственными средствами являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В то же время прием данных лекарственных средств сопровождается увеличением частоты возникновения повреждений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны и приводит к развитию опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [1-3].

Также выраженный вклад в развитие повреждений СО желудка и двенадцатиперстной кишки может вносить микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), который может быть одной из основных причин возникновения атрофического гастрита и рака желудка [4].

H. pylori и НПВС являются двумя основными факторами риска развития гастропатии, индуцированной использованием НПВС (НПВС-гастропатия), однако взаимосвязи между данными причинами мало изучены [5, 6]. У пациентов, принимающих НПВС и имеющих хеликобактерную инфекцию, наблюдается возрастание частоты развития эрозий и язв гастродуоденальной зоны. В то же время остается нерешенным вопрос о необходимости проведения эрадикации микроорганизма *H. pylori* у пациентов, длительное время принимающих НПВС, и о влиянии успешной антихеликобактерной терапии на состояние СО гастродуоденальной зоны [7].

В международных рекомендациях по профилактике возникновения НПВС-гастропатии говорится о том, что позитивное воздействие антихеликобактерной терапии отмечается среди тех пациентов, которым только назначена меди-

каментозная терапия с использованием НПВС. В то же время вопрос, что делать с пациентами, которые постоянно в течение длительного времени применяют НПВС, остается открытым. Международные документы при наличии у пациентов, длительно принимающих НПВС, факторов риска развития НПВС-гастропатии рекомендуют использовать ингибиторы протонной помпы (ИПП) [8-10]. Однако в ряде работ было указано, что, применяя факторы риска развития НПВС-гастропатии, которые изложены в международных рекомендациях, не всегда возможно выполнить оптимальный прогноз риска развития данной патологии [11-13]. Тем не менее, наличие микроорганизма *H. pylori* и одновременного приема ИПП для профилактической терапии риска возникновения НПВС-индуцированных повреждений СО гастродуоденальной зоны сопровождается развитием тотальной атрофии СО желудка. Немаловажным также является вопрос низкой приверженности использованию ИПП [14-16].

Во многих работах проводилось изучение морфологических эффектов влияния успешной антихеликобактерной терапии, однако имеется лишь небольшое количество работ, где оценивались морфологические показатели СО желудка после проведенной эрадикационной терапии у пациентов, которые длительное время используют НПВС [17-19].

Следовательно, изучение данных вопросов приведет к возможности уточнить следующие задачи: необходимо ли пациентам, длительно использующим НПВС, рекомендовать проведение эрадикации микроорганизма *H. pylori*, а также

какое влияние оказывает успешная эрадикационная терапия на морфологические показатели СО желудка.

Цель исследования – оценить проспективные эффекты антихеликобактерной терапии на состояние слизистой оболочки (СО) желудка у пациентов, которые длительное время принимают НПВС.

Материал и методы

В исследование по проспективной оценке влияния эрадикационной терапии на морфологическую картину желудка вошло 116 пациентов с РА, которые использовали НПВС постоянно в течение длительного времени. Из пациентов, включенных в исследование, было 94 женщины и 22 мужчины. Все участники исследования были старше 18 лет, имели хеликобактерную инфекцию. Для постановки диагноза РА применялись критерии Американской коллегии ревматологов (1987 г.) [20]. Критерии включения в исследование: отсутствие приема антисекреторных лекарственных средств за две недели до исследования и эрадикации микроорганизма *H. pylori* в анамнезе. Также за четыре недели до начала исследования пациенты не должны были принимать антибактериальные лекарственные средства и/или препараты, содержащие висмут. Все пациенты подписали информированное согласие. Данная работа была одобрена этическим комитетом.

Возраст участников исследования был 50,5 (45,5; 56,5) лет. В работе для описательной статистики применялась медиана (Me) и интерквартильный интервал (25; 75). Все пациенты, включенные в исследование, длительное время использовали НПВС в стандартной дозе и продолжали принимать данные лекарственные средства в дальнейшем. Участники исследования в течение длительного времени принимали НПВС. Медиана длительности использования НПВС составила 5,0 (3,0; 10,0) лет. Пациенты, включенные в исследование, использовали мелоксикам, нимесулид, диклофенак или индометацин в стандартных дозах. Медиана длительности заболевания РА была равна 6,0 (3,0; 10,0) годам.

Всем обследованным проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с выполнением биопсии СО желудка. При выявлении на ЭГДС эрозивно-язвенных повреждений гастродуоденальной зоны диагностировали наличие НПВС-гастропатии.

Для идентификации микроорганизма *H. pylori* использовали морфологическую оценку биоптатов СО желудка, забор которых выполняли во время проведения ЭГДС, а также быстрый уреазный тест производства УП «Семпер» (Республика Беларусь).

Для описания полученных биоптатов применялась Хьюстонская модификация Сиднейской системы в баллах [21]. При морфологическом анализе биоптатов СО желудка оценивались показатели активности, воспаления, атрофии СО желудка, а также степень обсемененности микроорганизмом *H. pylori* и количество лимфоидных фолликулов. При проведении описания СО желудка применялась четырехуровневая визуально-аналоговая шкала.

Хеликобактерная инфекция диагностировалась при позитивном результате быстрого уреазного теста и/или при выявлении микроорганизма *H. pylori* хотя бы в одном биоптате СО желудка.

Для разделения пациентов на группы применялась рандомизация методом жребия, в ходе которой было сформировано две группы пациентов. Обследованным, которые были включены в первую группу (I группа), была проведена эрадикация микроорганизма *H. pylori*. Пациентам, вошедшим во вторую группу (II группа), антихеликобактерная терапия не проводилась. Обследованные I и II групп до включения в работу принимали НПВС постоянно в течение длительного времени и затем использовали их в дальнейшем.

Обследованным I группы, в которую вошло 57 пациентов, была проведена антихеликобактерная терапия. Для проведения эрадикации микроорганизма *H. pylori* применялось лечение трехкомпонентными антихеликобактерными схемами. В первую схему (схема ОКА) был включен омепразол в стандартной схеме по 20 мг два раза в сутки + 500 мг кларитромицина два раза в сутки + амоксициллин по 1000 мг два раза в сутки. Во вторую схему (схема ЛКО) вошел лансопразол в стандартной дозе 30 мг два раза в сутки + кларитромицин по 500 мг два раза в сутки и орнидазол по 500 мг также по два раза в сутки. В соответствии с данными схемами пациенты принимали одновременно все три лекарственных средства в течение семи дней. 40 обследованных получали антихеликобактерную терапию в соответствии с протоколом ОКА, а 17 участников исследования соответственно принимали лечение в соответствии по схеме ЛКО.

В группу сравнения вошло 59 участников исследования (II группа), которые принимали ингибитор протонной помпы (20 мг омепразола один раз в сутки). Участникам исследования группы сравнения эрадикационная терапия не проводилась.

Между пациентами в группе, где была проведена эрадикация микроорганизма *H. pylori*, и группой сравнения, в которой антихеликобактерная терапия не выполнялась, не было выявлено различий по возрасту ($p>0,05$), продолжительности РА ($p>0,05$), а также длительности приема НПВС ($p>0,05$).

Контроль успешности эрадикации микроорганизма *H. pylori* выполняли не ранее, чем через 2 месяца после проведения эрадикационной терапии. При этом за две недели до выполнения повторной ЭГДС с биопсией участники исследования не должны были принимать антисекреторные и антибактериальные лекарственные средства. Успешная эрадикация определялась при одновременном отрицательном результате быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптатов СО желудка.

Оценка эндоскопических эффектов влияния эрадикационной терапии на риск возникновения эрозий и язв гастродуоденальной зоны у обследованных, которые длительное время используют НПВС, проводилась через 0,50 (0,25; 0,91) года после эрадикации *H. pylori* у 45 участников исследования (I группа) и у 16 пациентов группы сравнения (II группа), где антихеликобактерная терапия не выполнялась.

В ходе исследования применялась статистическая обработка полученных данных с использованием программы STATISTICA 10.0. Для оценки нормальности распределения использовался W теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk W test) и тест Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov one-sample test). В работе применялась следующая описательная статистика: медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (P25; P75), среднее (M) и стандартное отклонение (σ). Анализ морфологических данных осуществлялся методами непараметрической статистики с применением теста Уилкоксона в зависимых группах и теста Манна-Уитни в независимых группах. Различия между группами считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Повторное исследование было проведено

через 0,50 (0,25; 0,91) года после эрадикационной терапии. В ходе оценки результатов эрадикационной терапии было выявлено, что у 8 (17,8%) из 45 пациентов определялся микроорганизм *H. pylori*. Следовательно, частота успешной антихеликобактерной терапии равнялась 82,2%.

Таким образом в данной статье была произведена оценка морфологических эффектов у пациентов с успешной эрадикационной терапией (37 человек, I группа) и среди участников исследования, которым не выполняли эрадикацию микроорганизма *H. pylori* (16 участников исследования, II группа).

Между I и II группами не определялось статистически значимых различий по времени проведения повторного обследования ($p=0,19$).

Исходное морфологическое исследование биоптатов СО желудка показало, что между обследованными I группы (пациенты, у которых была диагностирована успешная эрадикация микроорганизма *H. pylori*) и II группы (группа сравнения) не определялось статистически значимых различий ($p>0,05$) по морфологическим показателям СО желудка (активность, воспаление, атрофия, количество лимфоидных фолликулов, степень обсемененности микроорганизмом *H. pylori*).

Повторная оценка влияния успешной антихеликобактерной терапии была выполнена у 37 участников исследования I группы через 0,50 (0,25; 0,91) года. При выполнении проспективного исследования в СО антрального отдела желудка было выявлено статистически значимое снижение:

- активности ($p<0,001$) на 50,3%;
- воспаления ($p<0,001$) на 24,0%;
- атрофии ($p=0,017$) на 26,4%.

При этом в СО фундального отдела отмечалось статистически значимое уменьшение показателей активности ($p<0,001$) на 42,9% и понижение воспаления ($p<0,001$) на 27,5% (табл. 1).

При изучении динамики морфологических показателей СО желудка во II группе (пациенты группы сравнения, которым были назначены ИПП) через 0,50 (0,25; 0,91) года не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$). Однако имелась тенденция к возрастанию активности ($p=0,066$) СО тела желудка (табл. 2).

Таким образом, был отмечен положительный эффект успешной эрадикации микроорганизма *H. pylori* на состояние СО желудка у пациентов с РА, которые постоянно в течение

Таблица 1 – Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с успешной эрадикацией *Helicobacter pylori* (I группа)

Морфологические показатели, в баллах		Исходные данные (M±σ), n=37	После эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> (M±σ), n=37	Статистическая значимость
Активность	Анtrum	1,43±0,77	0,71±0,46	p<0,001
	Тело	1,19±0,65	0,68±0,41	p<0,001
Воспаление	Анtrum	1,79±0,34	1,36±0,49	p<0,001
	Тело	1,67±0,45	1,21±0,39	p<0,001
Атрофия	Анtrum	1,21±0,69	0,89±0,56	p=0,017
	Тело	0,35±0,63	0,18±0,38	p=0,115
Кишечная метаплазия	Анtrum	0,11±0,29	0,06±0,24	p=0,109
	Тело	0,00±0,00	0	–
<i>Helicobacter pylori</i>	Анtrum	2,07±0,93	0	p<0,001
	Тело	2,08±0,88	0	p<0,001
Лимфоидные фолликулы	Анtrum	0,54±0,97	0,58±0,88	p=0,469
	Тело	0,28±0,55	0,25±0,63	p=0,859

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями, M – среднее, σ – стандартное отклонение.

Таблица 2 – Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов группы сравнения (II группа)

Морфологические показатели, в баллах		Исходные данные (M±σ), n=16	После лечения ИПП (M±σ), n=16	Статистическая значимость
Активность	Анtrum	0,91±0,43	0,97±0,58	p=0,541
	Тело	0,78±0,36	1,16±0,60	p=0,066
Воспаление	Анtrum	1,70±0,38	1,72±0,39	p=0,753
	Тело	1,63±0,48	1,67±0,46	p=0,715
Атрофия	Анtrum	0,92±0,45	0,92±0,70	p=0,851
	Тело	0,21±0,63	0,59±0,79	p=0,529
Кишечная метаплазия	Анtrum	0	0,07±0,27	–
	Тело	0,07±0,27	0,07±0,27	–
<i>Helicobacter pylori</i>	Анtrum	1,72±0,97	1,45±1,29	p=0,402
	Тело	1,42±0,99	1,71±1,07	p=0,154
Лимфоидные фолликулы	Анtrum	0,44±0,75	0,59±0,97	p=0,878
	Тело	0,03±0,14	0,50±0,81	p=0,106

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями, M – среднее, σ – стандартное отклонение, ИПП – ингибиторы протонной помпы.

длительного времени использовали НПВС и продолжали принимать данные лекарственные средства в дальнейшем.

Обсуждение

Следовательно, полученные данные говорят о том, что успешная антихеликобактерная терапия сопровождается улучшением состояния СО желудка.

В настоящее время широко обсуждается воздействие эрадикационной терапии на морфо-

логические показатели СО желудка через различные временные интервалы. Во многих работах имеется положительная динамика морфологических показателей СО желудка после выполнения успешной эрадикации микроорганизма *H. pylori* [22, 23].

Хотя имеется большое количество работ, посвященных изучению морфологических эффектов антихеликобактерной терапии, в настоящее время существует только небольшое количество проспективных исследований, посвященных влиянию эрадикационной терапии на СО желуд-

ка у пациентов, которые в течение длительного времени принимают НПВС.

Полученные данные о совместном влиянии НПВС и микроорганизма *H. pylori* в развитии патологических изменений со стороны СО желудка противоречивы. В одной из работ было показано, что выполнение антихеликобактерной терапии способствует снижению активности и воспаления в СО желудка в сравнении с теми обследованными, которым эрадикация микроорганизма *H. pylori* не проводилась [17]. В то же время в исследовании М. Frezza и соавт. было выявлено, что персистенция микроорганизма *H. pylori* не сопровождается ухудшением состояния СО желудка [18].

В исследовании Y. Kono отмечено, что хеликобактерная инфекция приводит к развитию более выраженных изменений СО желудка среди людей, которые в течение длительного времени принимают НПВС [1].

В работе М. Caselli и соавт., проводилась оценка морфологических показателей СО желудка среди участников исследования, которые принимали НПВС, и обследованных контрольной группы. Между данными группами не было выявлено различий по возрасту, полу и расе. В группе пациентов, которые принимали НПВС, диагностировались признаки хронического гастрита с инфильтрацией собственной пластинки в 76% случаев, а в контрольной группе – в 58%. В то же время в контрольной группе чаще выявлялось активное воспаление в СО желудка с ее инфильтрацией нейтрофилами от умеренной до тяжелой степени в 24%, а у пациентов, использующих НПВС, только в 10% случаев. У участников исследования, принимающих НПВС, определялось эпителиальное повреждение СО желудка, наличие обширных эрозий и выступающих капилляров в подслизистой части собственной пластинки [24].

В работе С.М. Quinn и соавт. [25] было показано, что у пациентов, использующих НПВС, чаще всего определялся реактивный гастрит СО антрального отдела желудка.

D.M. McCarthy установил, что тяжесть острого гастрита ассоциирована не с приемом НПВС, а с наличием хеликобактерной инфекции. В работе указывалось, что использование НПВС и персистенция микроорганизма *H. pylori* являются двумя самостоятельными факторами риска. У пациентов, инфицированных микроорганизмом *H. pylori*, возникает острое воспаление СО

гастродуоденальной зоны, которое усиливается при приеме НПВС [26]. В работе М. Voutilainen с соавт. установлено, что у большинства участников исследования с РА выявляется хронический гастрит [27].

Двойственные данные, которые были выявлены в работах, возможно, связаны с многообразным взаимодействием между персистирующим микроорганизмом *H. pylori* и использованием НПВС, а также с методической неоднородностью этих исследований и разнообразными ответами хозяина.

Следовательно, взаимодействие между микроорганизмом *H. pylori* и длительным использованием НПВС имеет мировое значение.

Заключение

При проспективной оценке морфологических эффектов эрадикационной терапии у пациентов с РА, которые длительное время использовали НПВС и продолжали их принимать в дальнейшем, была выявлена статистически значимая положительная динамика морфологических показателей СО антрального и фундального отделов желудка. В СО тела желудка было отмечено снижение активности ($p < 0,001$) и воспаления ($p < 0,001$), а в СО антрума наблюдалось уменьшение активности ($p < 0,001$), воспаления ($p < 0,001$) и атрофии ($p = 0,017$).

Работа частично финансировалась из средств ГНТП Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Терапия», тема 01.13, 2007–2010 г.г., № Госрегистрации 20063568: «Разработать методы оценки факторов риска развития НПВС-гастропатии и ее оптимального профилактического лечения».

Литература

1. Does Helicobacter pylori exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study / Y. Kono [et al.] // Gut Liver. – 2016 Jan. – Vol. 10, N 1. – P. 69–75.
2. Пиманов, С. И. Как уменьшить гастроинтестинальный риск при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко // Consilium medicum. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 95–99.
3. Гастродуоденальные язвы, вызываемые антиагрегантными и нестероидными противовоспалительными препаратами: профилактика по новым рекомендациям / С.

- И. Пиманов [и др.] // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 11, № 8. – С. 13–20.
4. Рекомендации международных согласительных документов по профилактике рака желудка и рецидивов гастродуоденальной язвы / С.И. Пиманов [и др.] // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10, № 8. – С. 9–15.
5. Значение генов *Helicobacter pylori* в развитии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2015. – № 2. – С. 37–41.
6. Пиманов, С. И. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: положения Маастрихт-V-Флорентийского Консенсуса и комментарии : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко. – Минск : Четыре четверти, 2017. – 90 с.
7. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) with *Helicobacter pylori* in the stomach of humans and experimental animals / T. Brzozowski [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006 Sep. – Vol. 57, suppl. 3. – P. 67–79.
8. Пиманов, С. И. Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева // *Мед. совет*. – 2018. – № 3. – С. 26–31.
9. Пиманов, С. И. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний: проверенные истины и новые рекомендации / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Руселик // *Мед. совет*. – 2012. – № 3. – С. 22–28.
10. Пиманов, С. И. Профилактика неблагоприятных эффектов нестероидных противовоспалительных препаратов: правила выбора / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Руселик // *Мед. совет*. – 2012. – № 9. – С. 68–71.
11. Chi, T. Y. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing / T. Y. Chi, H. M. Zhu, M. Zhang // *Medicine (Baltimore)*. – 2018 May. – Vol. 97, N 18. – P. e0665.
12. Дикарева, Е. А. Оценка риска развития гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств, на основе международных согласительных документов / Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 39–45.
13. Дикарева, Е. А. Прогнозирование развития гастропатии, индуцируемой нестероидными противовоспалительными средствами у пациентов с ревматоидным артритом / Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко, С. И. Пиманов // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 46–56.
14. Дикарева, Е. А. Влияние приверженности лечению ингибиторами протонной помпы на частоту возникновения гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева // *Вестн. ВГМУ*. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41–47.
15. Пиманов, С. И. Приверженность к фармакотерапии – необходимое условие эффективного лечения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева, Е. В. Макаренко // *Лечеб. дело*. – 2014. – № 5. – С. 47–52.
16. Пиманов, С. И. Соблюдение схемы терапии ингибиторами протонного насоса при постоянном приеме нестероидных противовоспалительных средств / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Е. А. Дикарева // *Терапевт. архив*. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 58–61.
17. *Helicobacter pylori* eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial / H. T. De Leest [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2009 Feb. – Vol. 43, N 2. – P. 140–146.
18. Frezza, M. The histopathology of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and haemorrhagic events / M. Frezza, N. Gorji, M. Melato // *J. Clin. Pathol.* – 2001 Jul. – Vol. 54, N 7. – P. 521–525.
19. Клинические, эндоскопические и морфологические эффекты эрадикации *Helicobacter pylori* у пациентов, длительно использующих нестероидные противовоспалительные средства / Е. А. Дикарева [и др.] // *Вестн. ВГМУ*. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 52–59.
20. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 1988 Mar. – Vol. 31, N 3. – P. 315–324.
21. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 1661–1681.
22. Fichman, S. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication / S. Fichman, Y. Niv // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004 Nov. – Vol. 16, N 11. – P. 1183–1188.
23. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis / M. Ito [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002 Aug. – Vol. 16, N 8. – P. 1449–1456.
24. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs / M. Caselli [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1995 Jun. – Vol. 48, N 6. – P. 553–555.
25. Quinn, C. M. Gastritis in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs / C. M. Quinn, I. Bjarnason, A. B. Price // *Histopathology*. – 1993 Oct. – Vol. 23, N 4. – P. 341–348.
26. McCarthy, D. M. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs / D. M. McCarthy // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1991. – Vol. 187. – P. 91–97.
27. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection, and other risk factors for peptic ulcer / M. Voutilainen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998 Aug. – Vol. 33, N 8. – P. 811–816.

Поступила 27.06.2018 г.

Принята в печать 28.01.2019 г.

References

- Kono Y, Okada H, Takenaka R, Miura K, Kanzaki H, Hori K, et al. Does *Helicobacter pylori* exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver*. 2016 Jan;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372
- Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. How to reduce gastrointestinal risk when using non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum*. 2014;16(2):95-9. (In Russ.)
- Pimanov SI, Semenova EV, Makarenko EV, Ruselik EA. Gastroduodenal ulcers caused by antiplatelet and non-steroidal anti-inflammatory drugs: prevention according to new recommendations. *Consilium Medicum*. 2009;11(8):13-20. (In Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Semenova EV, Koroleva YuI. Recommendations of international conciliation documents on prevention of stomach cancer and recurrence of gastroduodenal ulcer. *Consilium Medicum*. 2008;10(8):9-15. (In Russ.)
- Dikareva EA, Voropaeva AV, Makarenko EV, Pimanov SI. The importance of *Helicobacter pylori* genes in the development of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Problemy Zdorov'ia Ekologii*. 2015;(2):37-41. (In Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht-V Florentine Consensus and commentary. Minsk, RB: Chetyre chetverti; 2017. 90 p. (In Russ.)
- Brzozowski T, Konturek PC, Sliwowski Z, Kwiecień S, Drozdowicz D, Pawlik M, et al. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) with *Helicobacter pylori* in the stomach of humans and experimental animals. *J Physiol Pharmacol*. 2006 Sep;57 Suppl 3:67-79.
- Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Anti-secretory therapy: convincing benefits and potential risks. *Med Sovet*. 2018;(3):26-31. (In Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Pharmacotherapy for acid-dependent diseases: proven truths and new recommendations. *Med Sovet*. 2012;(3):22-8. (In Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Ruselik EA. Prevention of the adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: rules of choice. *Med Sovet*. 2012;(9):68-71. (In Russ.)
- Chi TY, Zhu HM, Zhang M. Risk factors associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced gastrointestinal bleeding resulting on people over 60 years old in Beijing. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(18):e0665. doi: 10.1097/MD.00000000000010665
- Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Risk assessment of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs on the basis of international conciliation documents. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):39-45. (In Russ.)
- Dikareva EA, Makarenko EV, Pimanov SI. Prediction of the development of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory agents in patients with rheumatoid arthritis. *Vestn VGMU*. 2015;14(5):46-56. (In Russ.)
- Dikareva EA. Influence of adherence to proton pump inhibitor treatment on the frequency of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Vestn VGMU*. 2015;14(1):41-7. (In Russ.)
- Pimanov SI, Dikareva EA, Makarenko EV. Adherence to pharmacotherapy is a prerequisite for effective treatment. *Lecheb Delo*. 2014;(5):47-52. (In Russ.)
- Pimanov SI, Makarenko EV, Dikareva EA. Compliance with proton pump inhibitor therapy with continuous use of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Terapevt Arkhiv*. 2015;87(4):58-61. (In Russ.)
- De Leest HT, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MA, et al. *Helicobacter pylori* eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Feb;43(2):140-6. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181595b40
- Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with *Helicobacter pylori*, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol*. 2001 Jul;54(7):521-5.
- Dikareva EA, Matveenkov ME, Pimanov SI, Makarenko EV. Clinical, endoscopic and morphological effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):52-9. (In Russ.)
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161-81.
- Fichman S, Niv Y. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;16(11):1183-8.
- Ito M, Haruma K, Kamada T, Mihara M, Kim S, Kitadai Y, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Aug;16(8):1449-56.
- Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L, Aleotti A, Trevisani L, Ruina M, et al. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 1995 Jun;48(6):553-5.
- Quinn CM, Bjarnason I, Price AB. Gastritis in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Histopathology*. 1993 Oct;23(4):341-8.
- McCarthy DM. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-7.
- Voutilainen M, Sokka T, Juhola M, Farkkilä M, Hannonen P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal lesions in rheumatoid arthritis patients. Relationships to gastric histology, *Helicobacter pylori* infection, and other risk factors for peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol*. 1998 Aug;33(8):811-6.

Submitted 27.06.2018

Accepted 28.01.2019

Сведения об авторах:

Дикарева Е.А. – к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dikareva E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра врача общей практики с курсом поликлинической терапии. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.

Correspondence address: *Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy. E-mail:ruselikelena@mail.ru – Elena A.Dikareva.*